



## Применение мемантина в комбинации с донепезилом у пациентов с болезнью Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, при котором у пациентов, как правило, отмечаются снижение когнитивных способностей, трудности с выполнением повседневных действий, а также поведенческие и нейропсихиатрические расстройства. К сожалению, на сегодняшний день эффекты фармакотерапии носят временный характер, и ни один из известных препаратов не показал влияния непосредственно на причину заболевания. Следовательно, лечение БА на сегодняшний день по-прежнему направлено на облегчение симптомов и замедление их прогрессирования, что позволяет продлить у пациентов начальные, более функциональные стадии болезни. С этой целью наиболее широко применяют ингибитор холинэстеразы (иХЭ) донепезил и антагонист глутаматных N-метил-D-аспарататных рецепторов (NMDA) мемантин. А. Atri et al. в статье «Memantine in patients with Alzheimer’s disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy», опубликованной в журнале *Alzheimer’s Research & Therapy* (2013; 5 (6): 1-11), привели результаты метаанализа исследований, в котором оценивалась эффективность комбинированной терапии мемантином и донепезилом.

**М**емантин является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов. Препарат разрешен для применения в США и странах ЕС у пациентов с БА, имеющих < 20 баллов по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) (Folstein et al., 1975). Донепезил – иХЭ, одобренный в странах ЕС для лечения легкой и умеренной БА, а в США и некоторых других странах также при тяжелой БА. Оба препарата продемонстрировали свою эффективность в качестве монотерапии для уменьшения симптомов заболевания (Winblad, Poritis, 1999; Reisberg et al., 2003; Wilkinson, Andersen, 2007; Rogers et al.,

1998; Feldman et al., 2001; Windblad et al., 2001, 2009; Birks, Harvey, 2006; McShane et al., 2006). Кроме того, частота клинических ухудшений, которая оценивалась по трем параметрам (когнитивные функции, общее состояние, функциональная активность), снижалась при лечении мемантином у пациентов с умеренной и тяжелой БА, донепезилом – у лиц с БА легкой и умеренной степени тяжести (Wilkinson, Andersen, 2007; Wilkikson et al., 2009).

Поскольку мемантин и донепезил имеют разные и взаимодополняющие механизмы действия, вместе они оказывают комплексное положительное влияние на клинические симптомы

больных (Gauthier, Molinuevo, 2012). В ходе проведенных исследований фармакокинетических и фармакодинамических свойств данных препаратов при участии здоровых добровольцев были представлены доказательства того, что мемантин и донепезил могут безопасно использоваться в комбинированном лечении (Periclou et al., 2012). Следовательно, безопасность добавления мемантина к постоянной терапии иХЭ была подтверждена у пациентов с БА (Tariot et al., 2004; Porsteinsson et al., 2008).

В двух 24-недельных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с применением плацебо изучали эффективность и безопасность лечения мемантином в дозе 20 мг/сут в сочетании с иХЭ. Так, в испытании MEM-MD-02 подтвердилось положительное действие мемантина (10 мг дважды в день) по сравнению с плацебо у пациентов со среднетяжелой формой БА (5-14 баллов по MMSE; n = 404), постоянно принимавших донепезил (Tariot et al., 2004). Согласно полученным данным, мемантин значительно уменьшал симптомы БА по всем исследуемым критериям: когнитивной деятельности, поведению, общему состоянию и функциональной активности. В MEM-MD-12 также отмечали эффективность и безопасность мемантина (20 мг/сут) по сравнению с плацебо у пациентов с БА от легкой до средней степени тяжести (10-22 балла по MMSE; n = 433), находившихся на стабильном лечении любым иХЭ (Porsteinsson et al., 2008). В ходе исследования мемантин превосходил плацебо только в улучшении когнитивных функций. Тем не менее, следует отметить, что переносимость комбинированной терапии была хорошей у всех участников обоих РКИ (Tariot et al., 2004; Porsteinsson et al., 2008). Расхождения в результатах вышеуказанных РКИ, вероятно, объясняются разницей в исходной тяжести заболевания и применением различных иХЭ (Porsteinsson et al., 2008).

Кроме того, было проведено специальное исследование, целью которого являлся объединенный анализ данных MEM-MD-02 и MEM-MD-12, а также проверка гипотезы о том, что потенциальная эффективность мемантина нивелировалась по причине исходной гетерогенности групп пациентов. Также исследователи поставили перед собой задачу оценить эффективность применения 20 мг/сут мемантина по сравнению с плацебо у пациентов, получавших стабильную дозу донепезила (10 мг/сут) в двух подгруппах: с БА от средней до тяжелой степени выраженности (5-19 баллов по MMSE) и со средней тяжестью БА (10-19 баллов по MMSE).

Основанием для выбора данных подгрупп пациентов было соответствие современным европейским рекомендациям по применению мемантина (от средней до тяжелой БА), а также комбинации мемантина и донепезила (БА средней тяжести). Для разграничения подгрупп использовались показатели пациентов по шкале MMSE: легкая степень ( $\geq 20$  баллов MMSE), средняя степень (10-19 баллов по MMSE) и тяжелая степень заболевания ( $< 10$  баллов по MMSE).

Помимо этого, поскольку донепезил был наиболее часто принимаемым иХЭ, пациенты, которые использовали другие иХЭ, исключались из РКИ. К тому же анализ проводился только в подгруппах больных, получавших 10 мг/сут донепезила, для того чтобы минимизировать неоднородность и любые потенциальные эффекты недостаточной дозы.

## Материалы и методы исследования

### Дизайн исследования и пациенты

В анализ включались исследования, соответствовавшие следующим критериям: РКИ III фазы при участии лиц с БА, принимавших 20 мг/сут мемантина на фоне стабильной дозы иХЭ; период двойного слепого наблюдения не менее 24 недель, при этом большинство пациентов получали донепезил постоянно (Tariot et al., 2004; Porsteinsson et al., 2008).

Критерии включения пациентов: возраст 50 лет и старше; диагноз вероятной БА установлен в соответствии с критериями Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINDS) и Ассоциации болезни Альцгеймера (ADDA); MPT или КТ в динамике через 12 месяцев согласно диагностическим критериям БА; лечение иХЭ в течение не менее шести месяцев, из них три месяца – со стабильным режимом дозирования. Отдельными отличающимися позициями включения в исследование были исходные показатели по шкале MMSE и принимаемый иХЭ (только донепезил в MEM-MD-02 и любой иХЭ в MEM-MD-12). В обоих испытаниях пациенты получали фиксированную суммарную дозу мемантина 20 мг/сут.

Для анализа были отобраны пациенты, получавшие 10 мг/сут донепезила. Были проанализированы две группы больных: подгруппа с БА от средней до тяжелой форм с 5-19 баллами по MMSE (MOD-SEV), что соответствует европейским рекомендациям по применению мемантина, а также подгруппа с БА средней тяжести с 10-19 баллами по MMSE (MOD) согласно европейским рекомендациям по использованию как мемантина, так и донепезила.

### Группы исследования

Всего в исследование было включено 510 пациентов с БА от умеренной до тяжелой форм: 264 человека, принимавшие мемантин, добавленный к донепезилу, и 246 получавших плацебо в дополнение к донепезилу. Из них 367 больных (186 и 181 применявшие мемантин и плацебо соответственно) были частью подгруппы MOD (имели БА средней тяжести).

### Критерии эффективности

Изменение когнитивных функций в исследовании MEM-MD-02 определяли согласно шкале оценки тяжести когнитивных функций (SIB), специально созданной для лиц с БА от средней до тяжелой степени выраженности, а в MEM-MD-12 – шкале оценки когнитивного статуса при болезни Альцгеймера

(ADAS-cog), которая была разработана для больных БА средней тяжести (Saxton et al., 1993; Panisset et al., 1994; Schmitt et al., 1997; Rosen et al., 1984). Кроме того, в обоих РКИ с помощью шкалы повседневной активности (ADCS-ADL) изучалась функциональная активность (Galasko et al., 1997, 2005). В MEM-MD-12 использовалась шкала из 23 пунктов (ADCS-ADL-23), а в MEM-MD-02 – из 19 (ADCS-ADL-19), специально разработанная для пациентов с БА от средней до тяжелой форм (Galasko et al., 2005). Общее состояние пациентов оценивалось по результатам клинического опроса с учетом мнения ухаживающих лиц (CIBIC-plus) (Reisberg et al., 1997; Schneider et al., 1997). В дополнение, для каждой подгруппы проводился анализ по отдельным доменам. Данные по разным когнитивным и функциональным шкалам в рамках одного домена объединялись. Таким образом, принятыми для этого метаанализа критериями эффективности были изменения за период наблюдения 24 недели в когнитивной сфере (по SIB/ADAS-cog), функциональной активности (ADCS-ADL-23/ADCS-ADL-19) и общем состоянии (CIBIC-plus).

В ходе анализа общих данных ответ на терапию определялся не как улучшение, а как отсутствие ухудшения. Одновременное ухудшение во всех трех доменах от исходного уровня к концу периода наблюдения указывало на общее клиническое ухудшение. Значимое клиническое ухудшение определялось как снижение на  $\geq 4$  пункта по ADAS-cog или на  $\geq 5$  балла по SIB, а также любое снижение по ADCS-ADL-19/ADCS-ADL-23 и CIBIC-plus. Эти данные соответствовали среднему снижению когнитивных функций, которое наблюдалось у пациентов с БА от средней до тяжелой форм в течение шести месяцев и в итоге рассматривалось как клинически значимое когнитивное ухудшение (Wilkinson, Andersen, 2007).

Помимо прочего, безопасность и переносимость оценивались с помощью смешанного анализа нежелательных явлений, в том числе их общее количество и число побочных реакций  $\geq 5\%$  в каждой из групп.

## Результаты исследования

### Эффективность в отдельных доменах БА

Спустя 24 недели лечения пациенты, принимавшие мемантин + донепезил (MOD-SEV), показали существенно лучшие результаты в когнитивной сфере, функциональной активности и общем состоянии, чем в подгруппе плацебо + донепезил (MOD). Общий стандартизированный эффект при приеме мемантина превышал плацебо на 0,36 ( $p < 0,0001$ ) для когнитивных функций, 0,21 ( $p = 0,02$ ) – для функциональной активности и 0,23 ( $p = 0,010$ ) – для общего состояния.

Лечение мемантином, добавленным к донепезилу, также ассоциировалось со значительным улучшением в подгруппе MOD. Общий стандартизированный эффект для мемантина превышал плацебо на 0,28 ( $p = 0,008$ ) – для когнитивных функций, 0,21 ( $p = 0,04$ ) – для функциональной активности и 0,28 ( $p = 0,008$ ) – для общего состояния.

### Случаи прогрессирования заболевания

В подгруппе MOD-SEV клинически значимое ухудшение наблюдалось у 23 из 263 пациентов группы мемантин + донепезил (8,7%) по сравнению с 50 из 245, принимавших плацебо (20,4%). Разница в 11,7% в данном случае является достоверной ( $p = 0,0002$ ). В подгруппе MOD клинически значимое ухудшение наблюдалось у 11 из 185 больных при приеме мемантина в дополнение к донепезилу (5,9%) по сравнению с 27 из 180 участников группы плацебо (15,0%); достоверная разница составила 9,1% ( $p = 0,006$ ).

### Безопасность и переносимость

Частота побочных эффектов, наблюдавшихся в течение 24 недель, была сопоставимой у пациентов, получавших мемантин и плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями в подгруппе MOD-SEV ( $\geq 5\%$  пациентов при приеме мемантина и донепезила) были головокружение, возбуждение, спутанность сознания, диарея и назофарингит. В подгруппе MOD ( $\geq 5\%$  пациентов, получавших мемантин и донепезил) чаще всего отмечали головокружение, диарею, неустойчивость при ходьбе и инфекцию мочевыводящих путей. В обеих подгруппах больных частота случаев возникновения тревожного состояния была статистически достоверно ниже среди применявших мемантин по сравнению с группой плацебо. Других статистически значимых различий между группами лечения по частоте возникновения побочных эффектов  $\geq 5\%$  не наблюдалось.

## Обсуждение

### Эффективность

В анализ Atri et al. включены данные, полученные в ходе двух 24-недельных РКИ III фазы (MEM-MD-02 и MEM-MD-12), посвященных эффективности приема 20 мг/сут мемантина, добавленного к донепезилу в стабильной дозе у 510 пациентов с БА ( $< 20$  баллов по MMSE). Стандартизированные к средним величины свидетельствовали в пользу комбинированной терапии мемантином и донепезилом по сравнению с плацебо, добавленному к стабильной дозе донепезила.

В исследовании MEM-MD-02, в котором наблюдалось значительное преимущество мемантина перед плацебо в когнитивной сфере, функциональной активности и общем состоянии, популяция пациентов полностью совпадала с изучавшейся в ходе метаанализа (5-14 баллов по MMSE, постоянный прием донепезила) (Tariot et al., 2006; Scmitt et al., 2006; Feldman et al., 2006). Следовательно, данные из MEM-MD-02 способствовали получению положительных результатов в анализе Atri et al. Что касается MEM-MD-12, из него были включены только данные лиц с БА средней тяжести, принимавших донепезил в дозе 10 мг/сут (Porsteinsson et al., 2008). В этой отдельной субпопуляции было обнаружено превосходство мемантина над плацебо в когнитивной сфере, функциональной активности и общем состоянии, сопоставимое по величине с наблюдавшимся у пациентов в исследовании MEM-MD-02. Эти данные, объединенные

в метаанализе с полученными в MEM-MD-02, были статистически значимыми.

Таким образом, результаты настоящего метаанализа подтверждают гипотезу о том, что неоднородность базового лечения и тяжести заболевания, возможно, повлияла на различия в исходах исследований MEM-MD-02 и MEM-MD-12. Следовательно, эти отличия могли скрыть значительные преимущества добавления мемантина к донепезилу у пациентов с БА средней тяжести.

Важно отметить, что данные, полученные Atri et al., сопоставимы с таковыми ранее опубликованных метаанализов о преимуществе монотерапии мемантином в сравнении с плацебо (Winblad et al., 2007; Doody et al., 2007). Общие стандартизированные размеры эффекта в когнитивной области составляют 0,36 в анализе Atri et al. (подгруппа MOD-SEV), 0,26 – в работе Winblad et al. (2007) и 0,29 – у Doody et al. (2007). Основное различие между данным метаанализом и ранее опубликованными состоит в том, что пациенты получали симптоматическое лечение донепезилом и, таким образом, преимущества, наблюдаемые при приеме мемантина, сравниваются с монотерапией донепезилом.

Помимо прочего, долгосрочные обсервационные когортные исследования также подтверждают данные о большей эффективности использования комбинации иХЭ по сравнению со стабильной монотерапией этими препаратами (Atri et al., 2008, 2012; Lopez et al., 2009). Однако в недавно опубликованном 52-недельном РКИ с применением плацебо DOMINO-AD подобных результатов не наблюдалось (Howard et al., 2012). Исследование включало лиц с БА от средней до тяжелой форм (средний исходный балл по MMSE – 9,1), получавших постоянную терапию донепезилом, по меньшей мере, в течение шести недель, и которым лечащий врач поменял схему лечения. Несмотря на важность испытания, в нем имелись существенные методологические ограничения, которые могли потенциально повлиять на достоверность результатов. Однако в целом по его завершении получено еще одно свидетельство преимущества продолжения терапии мемантином и донепезилом по сравнению с отменой последнего. Помимо этого, есть данные, указывающие на эффективность комбинации мемантина и донепезила в первые 30 недель исследования (на 52-й неделе количество пациентов значительно уменьшилось) (Howard et al., 2012; Shaw, 2012).

Таким образом, долгосрочные обсервационные когортные исследования, осуществляемые в естественных условиях, демонстрируют ту же закономерность, что и РКИ, а также обобщенные результаты испытаний (II класс доказательности) относительно того, что комбинированное лечение эффективнее монотерапии, которая также лучше по сравнению с плацебо или отсутствием медикаментозного лечения (Atri et al., 2008, 2012; Lopez et al., 2009).

### **Клиническое ухудшение**

Важно подчеркнуть, что случаев значимых клинических ухудшений в подгруппе MOD-SEV среди

пациентов при приеме мемантина было менее половины по сравнению с группой плацебо: 8,5 vs 18,9%;  $p = 0,003$  (5-19 баллов по MMSE). Эти данные совпадают с ранее опубликованными относительно ухудшения среди больных, принимавших разные иХЭ (донепезил, галантамин или ривастигмин): 9,8% по сравнению с 18,3%;  $p < 0,01$  (5-19 баллов по MMSE) (Wilkikson, Andersen, 2007). Кроме того, количество значимых клинических ухудшений в подгруппе MOD среди пациентов, получавших мемантин, также составило менее половины от таковых в группе плацебо.

Что касается данных из ранее опубликованных исследований по монотерапии мемантином и донепезилом, то число значимых клинических ухудшений при приеме мемантина по сравнению с плацебо составило 11,4 vs 23% ( $p < 0,001$ ;  $< 20$  по MMSE) и 14,4 vs 30,9% ( $p < 0,0001$ ; 10-17 по MMSE) при использовании донепезила (Wilkikson, Andersen, 2007; Wilkikson et al., 2009).

Несмотря на то, что наиболее благоприятным исходом лечения является улучшение, как показывает практика, отсутствие ухудшения – также вполне приемлемый результат для пациентов и лиц, ухаживающих за ними. Для пациентов с БА стабилизация симптомов имеет важное значение, поскольку они могут дольше оставаться на более функциональной стадии заболевания (Geldmacher et al., 2006). Лица, осуществляющие уход, также получают выгоду от отсутствия ухудшений в состоянии больных, потому что они сохраняют независимость и, таким образом, снижается бремя ухода. Что касается исследования Atri et al., поскольку пациенты группы плацебо уже стабильно получали донепезил, добавление мемантина в схему лечения дало дополнительные преимущества за счет более выраженного снижения клинического ухудшения не только на поздних стадиях БА, но и при средней ее тяжести.

### **Нежелательные явления**

В ходе исследований при БА средней тяжести и тяжелой ее формы комбинированное лечение мемантином и донепезилом хорошо переносилось и имело сопоставимую частоту нежелательных явлений с сочетанным приемом плацебо и донепезила. В каждом отдельном испытании, MEM-MD-02 и MEM-MD-12, также отмечалось, что комбинация мемантина и донепезила безопасна и хорошо переносится пациентами, а схожий уровень безопасности наблюдался и в DOMINO-AD (Tariot et al., 2004; Porsteinsson et al., 2008; Howard et al., 2012). Следует отметить, что случаев возникновения тревожного состояния было в два раза меньше среди пациентов, получавших мемантин, по сравнению с таковыми в группе плацебо. В дополнение, снижение данного показателя у больных при приеме мемантина наблюдалось и в ранее опубликованных исследованиях (Doody et al., 2007). Более того, у значительного количества пациентов с БА средней и тяжелой степени выраженности (3-14 баллов по MMSE), уже имевших симптомы тревожности/агрессии или психоза, уменьшение симптомов отмечалось в течение шести месяцев (Wilcock et al., 2008). Профили

безопасности, наблюдавшиеся в ранее опубликованных исследованиях, также свидетельствуют о том, что использование мемантина может быть ассоциировано с сокращением частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, которые обычно связаны с приемом иХЭ (Tariot et al., 2004; Olin et al., 2010).

#### **Сильные стороны исследования**

Данное исследование проводилось по результатам двух 24-недельных РКИ с одинаковыми критериями включения/исключения. Благодаря дизайну испытания, была возможность провести анализ данных более однородных групп пациентов, что позволило в полной мере выявить потенциальные положительные результаты. Кроме того, метод обработки данных помог выявить не только статистически значимое преимущество, но и выраженность клинических эффектов.

Клиническое ухудшение определялось путем комбинации показателей по трем различным шкалам, и в итоге удалось определить, являлось ли ухудшение состояния больных результатом истинного прогрессирования заболевания или же статистических колебаний, которые могут иметь место в отдельных доменах БА (Wilkinson, Andersen, 2007).

Важно подчеркнуть, что ожидаемая выгода, связанная с лечением, была сбалансирована с потенциальным риском от приема препаратов, что обеспечило обоснованное представление о соотношении риск/польза от применяемой стратегии лечения для пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними. Следовательно, данное исследование подтверждает хороший профиль безопасности комбинации мемантина и донепезила у пациентов с БА средней и тяжелой степени тяжести.

#### **Выводы**

Согласно полученным результатам можно сделать вывод, что добавление мемантина в схему лечения пациентов с БА средней степени тяжести, принимающих иХЭ, имеет важное практическое значение. В ходе исследования, проведенного путем метаанализа масштабных РКИ, были предоставлены доказательства значительной выгоды от применения мемантина у лиц с БА от средней до тяжелой степени выраженности, постоянно принимавших стабильные дозы донепезила. Полученные данные, с учетом имеющейся доказательной базы, подтверждают, что комбинированная терапия ассоциируется с клинически значимым уменьшением прогрессирования БА в течение 24-недельного периода, что оказывает модифицирующее действие на течение болезни, позволяет пациентам дольше сохранять когнитивные способности и функциональную активность, а следовательно, и независимость от посторонней помощи. Более того, было показано, что добавление мемантина в схему лечения пациентов, принимающих донепезил, является безопасным, комбинация препаратов хорошо переносится, а также имеет дополнительные преимущества в плане возникновения нежелательных эффектов по сравнению с монотерапией донепезилом.

Таким образом, добавление мемантина к донепезилу связано с благоприятным соотношением риск/польза в лечении пациентов с БА средней и тяжелой степени тяжести и предоставляет дополнительные преимущества для больных, осуществляющих уход лиц и общества в целом.

*Подготовила Лариса Калашиник*

①

